

パクリタキセル+カルボプラチン vs ビノレルビン+ シスプラチン費用効果の検討

河原正明¹

要旨 パクリタキセル+カルボプラチン (PCb) vs ビノレルビン+シスプラチン (VC) の比較を含んだ試験で費用に関する報告は少なく, SWOG (Southwest Oncology Group) による SWOG 9509 の研究と Italian Lung Cancer Project によるゲムシタピン+シスプラチン vs VC vs PCb の比較試験がある. SWOG の研究では PCb は VC に比べ有意に高価であり, この差は殆ど薬剤費によるものであった. イタリアの研究においても PCb の総費用平均額および 1 コースにおける費用はが一番高くなっている. これらの事実にも拘らず PCb がよく使用されるのは毒性や利便性などの理由によるものと思われる. (肺癌, 2003;43:979-982)

索引用語 非小細胞肺癌, 化学療法, 費用効果, 費用最小化

Cost analyses of Paclitaxel + Carboplatin vs Vinorelbine + Cisplatin for advanced Non-small cell lung cancer

Masaaki Kawahara¹

ABSTRACT The published studies about cost-benefit or cost-minimisation analysis of cisplatin plus vinorelbine (CV) versus carboplatin plus paclitaxel (PCb) for patients with advanced non-small-cell lung cancer are very limited. One of them is an economic analysis alongside Southwest Oncology Group Trial S9509 to estimate the cost-minimisation of CV versus PCb. The other is the Italian Lung Cancer project which compares gemcitabine + cisplatin (GC) vs vinorelbine + cisplatin (VC) vs PCb. The latter is from the abstract of ASCO 2003. These two studies are referred to. In the former study, treatment with carboplatin plus paclitaxel is substantially and statistically significantly more expensive than treatment with cisplatin plus vinorelbine. The majority of the cost difference is due to the additional cost of the protocol chemotherapy (approximately \$12,000). In the latter study, total mean cost in euros was GC 7892, VC 6849 and PCb 10013; cost per cycle in euros was GC 1963, VC 2107 and PCb 2367 per patient. Although the cost of PCb is higher than VC, the reason why PCb is used more often than VC may be due to other factors such as toxicity and convenience. (JJLC, 2003;43:979-982)

KEY WORDS Non-small cell lung cancer, Chemotherapy, Cost effectiveness, Cost minimization

はじめに

新規抗癌剤による治療が及ぼす経済的負担はかなりのものである. 費用を考慮に入れながら治療しなければならぬ今日, 第 III 相比較試験に並行した費用分析の研究

は問題を抱えながらも盛んに行われてきている. パクリタキセル+カルボプラチン (PCb) vs ビノレルビン+シスプラチン (VC) の比較試験は SWOG (Southwest Oncology Group) が SWOG9509 として実施された. この第 III 相試験の生存, 抗腫瘍効果や毒性といった臨床成績は

¹ 国立療養所近畿中央病院内科.
別刷請求先: 河原正明, 国立療養所近畿中央病院, 〒591-8555
大阪府堺市長曾根町 1180.

Reprints: Masaaki Kawahara, National Kinki Central Hospital for
Chest Disease, 1180 Nagasone, Sakai, Osaka 591-8555, Japan.
© 2003 The Japan Lung Cancer Society

2001年のJournal of Clinical Oncologyに報告されている¹。この試験と並行してRamseyらは化学療法の費用分析を行っている²。この研究以外ではSelvaggiらが2003年のASCOでゲムシタビン+シスプラチン vs ビノレルピン+シスプラチン vs PCbの比較試験 (Italian Lung Cancer Project) における患者レベルでの医療費の比較を発表している³。テーマが限られているため参考となる報告が少ないので、ここではこれらの報告を中心に紹介する。

1. SWOG9509の報告

対象と方法

対象はSWOG 9509に登録された症例である。その登録規準は非小細胞肺癌、胸水または同側肺に病巣を有するIIIB期またはIV期で、PS0-1の症例で、脳転移症例は除外されている。

この研究には1996年4月から1998年1月までに444例が108の施設から登録されている。このうち8%が不適格で、408例の症例での解析である。

2つの治療法VCとPCbの比較試験であるが、VCはビノレルピン 25 mg/m²、毎週+シスプラチン 100 mg/m²、4週毎の投与である。PCbはパクリキセル 225 mg/

m²+カルボプラチン AUC=6、3週毎に投与する方法である。抗腫瘍効果において増悪あるいは耐えられない毒性がない限り最小6コース、最大10コースまでの投与としている。後治療は定められていない。この親研究の成績をTable 1に示した。

この費用効果分析はプロスペクティブに実施されている。この研究の特徴のひとつに多くの症例でプロトコール治療後も (downstream) 医療費が評価されていることがある。すなわち患者は無作為化割付の時点から24ヶ月間フォローアップされている。

費用分析はintension-to-treat分析として実施されている。Table 1にその費用の内容を示した。癌関連費用とは直接治療に要した費用(抗癌剤と入院費)、抗癌剤治療によって惹起される費用(副作用などに対する)である。Table 2のように、医療費を検査 (medical procedure)、支持療法の薬剤費 (supportive care medications)、血液製剤、プロトコール内の化学療法デリバリー (protocol chemotherapy delivery)、プロトコール内の抗癌剤費用 (protocol chemotherapy drug)、プロトコール外の治療 (non-protocol therapy) と診療の日数/受診 (medical care days/visits) のカテゴリーに分けている。その内容の代表的なものをこのTableに列挙した。

結果：奏効率、毒性および生存に関して両者間に有意差はみられなかった。したがって治療群間で効果に差があるときに用いる費用効果分析は行えなくなった。同等効果につき、比較する両群間の費用差に焦点を当てた費用最小化分析に切り替えられている。これは最小の費用となる案を選択するのが目的となる。ビノレルピンは計画量の65%で、シスプラチンはその78%が投与されたのに対して、パクリタキセルおよびカルボプラチンは計画量の90%が投与されている。VCは中央値3サイクルの投与が施行されており、PCbは4サイクルと1サイクル多い。すなわちCVの投与コース数におけるコンプライアンスはPCbよりも不良であった。そしてこれがPCbのコストのほうが高かった原因のひとつでもある。しかし、PCbの投与量増加がCVに比べて予後やQOLを改善した訳ではない。VCの3分の2の症例がセカンドライ

Table 1. Objective Response and Survival of SWOG 9505

	Vinorelbine + Cisplatin (n = 202)	Paclitaxel + Carboplatin (n = 206)
Median number of chemotherapy cycle	3	4
Response		
Complete response	0 %	1 %
Partial response	28 %	24 %
Stable	26 %	33 %
Pprogression	28 %	26 %
Response rate	28 %	25 %
Survival		
Median survival	8.1 months	8.6 months
One-year survival	36 %	38 %
Two-year survival	16 %	15 %

Table 2. Category of Medical Resource Use

Medical procedure	Chest x-ray, chest CT, laboratory tests etc.
Supportive care medications	Antiemetics, growth factors etc.
Blood products	Red blood cell and platelets etc.
Protocol chemotherapy delivery	Inpatient and outpatient
Protocol chemotherapy drug	Dose given each cycle
Nonprotocol therapy	2nd and 3rd line chemotherapy and radiation therapy
Medical care days/visits	Emergency room visits, hospital days, home-based hospice etc.

Table 3. Response and Survival of SWOG 9509

	Vinorelbine + Cisplatin (n = 189 ¥ \$)	Paclitaxel + Carboplatin (n = 179 ¥ \$)	p value (significant)
Medical procedures	2,737	3,322	0.0003
Blood products	198	229	
Supportive medication	5,557	5,039	
Procol chemotherapy			
Delivery	2,251	995	< .0001
Drug	5,231	17,094	< .0001
Nonprotocol therapy	12,758	9,002	0.02
Medical care days/visits	11,557	13,257	
Total	40,292	48,940	0.004

ンあるいはサードラインの化学療法として PCb を受けている。一方 ,pCb 群ではその後約半数例が VC を受けている。すなわち、プロトコル後クロスオーバーがかなりある。PCb 群ではその後比較的高価なゲムシタピンの使用が多かった。一方 VC 群では PCb が多いが、減量投与である。従ってサルベージ治療は両群であまり差がないといえると Ramsey は考察している。

Table 3 は全観察期間を通じての平均医療費と各カテゴリー別の費用を示している。観察期間の平均医療費は CV で 40292US ドル(USD ¥ 95% CI = 36226-44359USD), PCb で 48940USD (95% CI = 44674 to 53208USD) で有意な差がみられている(p = .004)。この差 11863USD はほとんど PCb の薬剤費である。検査に要した費用は PCb 群に有意に高くなっている(2737USD vs 3322USD)。その内訳は胸部 X 線や胸部・腹部 CT に関するものである。しかし、プロトコル内の化学療法デリバリーは VC 群のほうが高くなっている(2251USD vs 995USD)。すなわちプロトコルに関連した治療費は PCb のほうが CV よりも安かった。ところがこれをもってしても PCb 自身およびその他のコストの埋め合わせにはなりえていない。この差はパクリタキセルの価格にあるのでジェネリックの使用が考えられるが、パクリタキセルのコストがかなり安くなる必要があると結論している。Kolony stimulating factor などの growth factor, 制吐剤や放射線治療の費用には差がみられていない。プロトコル中の外来訪問回数は CV 群のほうが PCb 群より多く約 2 倍である。PCb 群のほうが外来、病院およびホスピスサービスをより多く受ける傾向にあった。

放射線治療およびプロトコル外の治療 (+ デリバリーコスト) はそれぞれ CV 群で 2743USD , 10015USD , PCb では 2654USD , 6348USD であった。

総医療費平均値は最初の 6 ヶ月で CV vs PCb では 25217USD vs 34819USD , 7 ~ 24 ヶ月ではそれぞれ 15077 USD vs 14121USD である。すなわち最初の 6 ヶ月間で医

Table 4. Patient-level Cost Comparison of ILCP

	Patient-level cost comparison		
	Gemcitabine + Cisplatin	Vinorelbine + Cisplatin	Paclitaxel + Carboplatin
Mean no. of cycles	4.02	3.25	4.23
Total mean cost in euro.	7,892	6,849	10,014
Cost per cycle in euro.	1,963	2,107	2,367

ILCP: Italian Lung Cancer Project

療費に大きな差がみられている。

II . Italian Lung Cancer Project の報告

Selvaggi らは 2003 年の ASCO でゲムシタピン + シスプラチン (GC) vs VC vs PCb の比較試験 (Italian Lung Cancer Project) における患者レベルでの医療費の比較を発表している。この親研究の成績はすでに Scagliotti によって報告されている。対象は IIIB (悪性胸水または N3 鎖骨上窩リンパ節転移) または IV 期の非小細胞肺癌症例で、化学療法未治療例で、PS0-2 の症例である。治療内容によって副作用は様々であったが奏効率および生存に差はなかった。

Selvaggi の成績を Table 4 に示した。GC が PCb と比べて有意に医療費は安かったがそれはパクリタキセルよりもゲムシタピンのほうが安いことに起因している。VC では GC 同様、シスプラチンを用いているので受診回数は増えたと報告している。ここでも PCb のコース当たりの費用は 2367Euro に対して VC のそれは 2107 Euro で、PCb の費用がやや高い。この発表では GC の費用が一番少ない。

考察 : SWOG 9509 の研究の特徴として 1 つには、1 社ではなくピノレルピンとパクリタキセルのメーカー 2 社がスポンサーになっていることがあげられている。これは sponsorship bias を避けるためである。一方、イタリ

アの研究は1社のみである。これに関連して、企業がスポンサーの医療費分析では非営利団体による研究よりも1.9倍もコストに関してポジティブな結果を出し易く、約2.56倍も有意に cost-minimization study を行う傾向にあるといわれている。⁵ 2つめの特徴としては、かなり不均一なグループからなる研究であること。3つめは研究目的である抗癌剤投与の期間だけでなくその後も多くの症例では生存期間全体を通して医療費を追跡していることである。短期間のみでの研究では誤った結論を出しかねないことが指摘されているからである。^{6,7}

この研究の限界もあることを Ramsey は指摘している。ひとつは実地医療としてではなく臨床試験に並行して行われているものであり、こちらのほうが実地よりもわずかにコストは高くつく。そしてこれは PS0-1 の全身状態の良好な症例での医療費研究であり、PS2 症例での研究ではまた違った結果となることも予想される。また多国間研究では、国によってコストの違いもでてくることもある。⁸

イタリアの研究でも VC に比べて PCb の費用がやや高い。³ しかし、これは gemcitabine に焦点を当てた研究であり、前述したように1社のスポンサーによる発表であり、こういった報告には publication bias の危険性がつきまとう。

Ramsey らはパクリタキセルに代るジェネリック薬がでてその価格がかなり低下しなければ CV と経済的同等性は得られないであろうとしている。

またオンコロジーのリーダーが標準治療に採用しようとするレジメンの費用効果の意義について保険者との交渉を開始する時期であると述べている。⁹

実際はどうかというと、医療費問題はマクロレベルで述べられるべきもので、個々の医師のプラクティスに直接影響しないほうがよいと多くの医師は考えていること

も事実である。⁹

REFERENCES

1. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218.
2. Ramsey SD, Kessler LG. Does economics matter when treating advanced non-small cell lung cancer? *Oncologist.* 2002;7:179-180.
3. Selvaggi G, De Marinis F, Maestri A, et al. A PATIENT-LEVEL COST COMPARISON OF GEMCITABINE/CISPLATIN, PACLITAXEL/CARBOPLATIN AND VINOURELBINE/CISPLATIN REGIMENS IN THE TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN ITALY. Proc Am Soc Clin Oncol abstract no.2599, 2003.
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291.
5. Hartmann M, Knott H, Schulz D, et al. Industry-sponsored economic studies in oncology vs studies sponsored by nonprofit organisations. *Br J Cancer.* 2003;89:1405-1408.
6. Drummond MF, Davies L. Economic analysis alongside clinical trials. Revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assess Health Care.* 1991;7:561-573.
7. Coyle D, Davies L, Drummond MF. Trials and tribulations. Emerging issues in designing economic evaluations alongside clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care.* 1998;14:135-144.
8. Coyle D, Drummond MF. Analyzing differences in the costs of treatment across centers within economic evaluations. *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17:155-163.
9. Roberts TG, Jr., Lynch TJ, Jr., Chabner BA. Choosing chemotherapy for lung cancer based on cost: not yet. *Oncologist.* 2002;7:177-178.